

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin

1957

(Städt. Frauenklinik Charlottenburg)

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Felix v. Mikulicz-Radecki)

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

**Zur Frage der Prognosestellung beim Kollumkarzinom
aus dem morphologischen Bilde
mittels der organoiden Betrachtungsweise**

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

K. MÜLLER-WIELAND

aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med., Dr. h. c. Felix v. Mikulicz-Radecki

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Karl Heinz Bruntsch

Correferent: Prof. Dr. med., Dr. h. c. Felix v. Mikulicz-
Radecki

Vervielfältigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. Januar 1957

Die Notwendigkeit der Früherfassung des Karzinoms der Gebärmutter (F. v. Mikulicz-Radecki [67, 68, 69, 70, 71]) hat in der Gynäkologie zahlreiche klinische Fragen in Verbindung mit der kausalen und formalen Genese aufgeworfen, wie z.B. die Beobachtung, daß die Inspektion und der Tastbefund der ersten klinischen Untersuchung und nach der Operation die makroskopisch erfaßbare Ausdehnung des Kollumkarzinoms viel Hoffnung auf Heilung berechtigt erscheinen lassen, während dagegen die histologische Aufarbeitung doch eine weite Infiltration und Occupation des benachbarten Gewebes durch das Neoplasma zeigt. In anderen vereinzelt Fällen dagegen, bei denen die klinische Untersuchung einen tiefen Krebskrater an der Portio ergibt, ist trotzdem der Tumor nur wenig in das Nachbargewebe fortgeschritten, so daß mit den therapeutischen Maßnahmen noch eine Heilung erreicht werden kann. An dem Material unserer Klinik soll untersucht werden, ob sich nach der von W. Hueck (42, 45) geforderten und von H. Lax (57, 59, 61) aufgegriffenen organoiden Betrachtungsweise des Krebses eine Prognosestellung für das Kollumkarzinom ableiten läßt. Das Karzinom wird dabei nicht allein zellulär, d. h. einseitig vom Epithel her, sondern als Gewebskomposition von Epithel und Stroma zugleich erfaßt. Das morphologische Bild des Gebärmutterhalskrebses weist insbesondere bei der Darstellung der Silberfasern im Stromabindegewebe sich wie Antipoden zueinander verhaltende Gegensätze auf. Von der organoiden Anordnung des Krebsepithels und seines Stromas bis zur völligen Dissoziation und Dystopie dieser beiden Gewebe mit Faserverdrängung und Faserbruch gibt es Übergänge und zahlreiche Variationen. Weisen die Fälle von Kollumkarzinom im organoiden Aufbau einen günstigeren klinischen Verlauf auf als diejenigen, bei denen das Krebs-epithel die Fasern sprengt, aufsplittert und das Stroma vernichtet?

H. Ribbert (85, 86, 87, 88) und M. Borst (12) wiesen bereits auf verschiedene „Bindegewebsreaktionen“ hin in ihrer Abhängigkeit vom Epithelwachstum. F. B. Mallory (65), W. C. Carty (16) und andere (30, 83) fanden, daß eine Geschwulst um so bösartiger zu beurteilen sei, je mehr die Zellen in Struktur und Anordnung von dem Normalen abweichen. Sie forderten einen Vergleich des Karzinoms mit dem normalen Gewebsbild, bevor man eine Schlußfolgerung aus dem Bindegewebe zöge. Eine erneute Beachtung findet das Geschwulststroma mit dem Beginn der Strahlentherapie in der Frage, ob sich aus dem Stromabefund eine Aussage

über die Strahlenbeeinflußbarkeit finden läßt (G. Roussy u. a. [93, 94, 95, 96, 105, 109, 110]). Für die Prognosestellung aus dem histologischen Bild des Karzinoms werden seit Jahrzehnten Fragen der entzündlichen Infiltration des Stromabindegewebes bearbeitet (H. Ribbert u. a. [4, 8, 19, 22, 34, 53, 62, 63, 74, 75, 78, 102, 106, 111]). Seitdem E. Przewoski (81) u. a. (21, 50, 77) auf die eosinophile Infiltration im Krebs hinwiesen und J. Schottländer und F. Kermauner (101) sie besonders häufig im Portiokrebs fanden, wurde die Prognosestellung aus dieser Infiltration vielseitig diskutiert (24, 25, 27, 54, 55, 65, 80, 100). A. Theilhaber u. a. (1, 14, 17, 20, 76, 79, 82, 107, 114) befassen sich mit der lymphatischen Infiltration im Stroma und seiner Beziehung zum Karzinom. Eine allgemein anerkannte Deutung der weißen Blutzellinfiltration ist bis heute noch nicht gefunden worden. K. Thiersch (108), W. Waldeyer (112), T. Billroth (7) u. a. (11, 12, 26, 31, 32, 37, 38, 51, 85, 93, 94, 95, 96, 104, 107) legen bei der Beobachtung des Stromas den Hauptwert auf die Veränderung am Gefäßbindegewebssystem. Einen Hinweis für die Prognosestellung nach dem histologischen Bild findet man bei H. Ribbert (85) vielleicht in der Bemerkung, daß die elastischen Fasern dem Vordringen des Karzinoms einen Widerstand bieten. G. Waljaschkow (113) wiederum behauptet, daß die elastischen Gewebe vom Karzinom „weggefeßt“ werden. Weiter findet E. Scipiadès (98) einerseits Fälle, in denen bei Karzinom ohne Entzündung die Reticulinfasern zur Seite gedrängt werden; andererseits zerreißen bei den sekundär entzündlichen Infiltrationen der Geschwülste die Reticulinfasern und degenerieren bis zu ihrem Verschwinden. H. Riehm (89) beobachtete, daß die Faserqualität des Faserbildes im Stroma keineswegs einheitlich ist: Zerstörung der Reticulinfasern an gleicher Stelle mit guter kollagener Neubildung oder aber kollagene Fasern mit geschrumpften Fibrozyten dort, wo die Reticulinfasern wohlgeordnet und scharf konfiguriert sind. C. Scarpitti (97) hat 1932 das Verhalten der Silberfasern auf die Möglichkeit einer Prognosestellung untersucht mit dem Ergebnis, daß ihnen kein prognostischer Wert zukomme. Sie sollen sich in der Initialphase des sich entwickelnden Stromas befinden (ähnlich F. Wohlwill [114]). In letzter Zeit fand eine Faserumhüllung der Epithelverbände durch feine argyrophile Gitterfasern allein oder im Zusammenhang mit einer homogenen Substanz als Basalmembran größere Beachtung, besonders bei dem Problem der sogenannten präinvasiven Karzinome, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Mit den Methoden der experimentellen Geschwulstforschung ist von E. Knake (52) u. a. (5, 13, 15, 18, 23, 28, 33, 48, 66, 72, 99) der „antagonistische Einfluß“ zwischen Epithel und Bindegewebe bösartiger Geschwülste vielfach bearbeitet worden.

E. Albrecht (2, 3) verspricht sich für die Geschwulstforschung nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn für die Geschwülste nach den gleichen Prinzipien Wesen und Entstehungsweise erforscht werden wie für die normalen Organe. Als einen Versuch einer natürlichen Ordnung der Geschwülste schlägt R. Rössle (91, 92) vor, die Malignitätsstufen einer Neubildung mit den Placentatypen verschiedener Säugetiergruppen zu vergleichen. Die Form- und Wachstumsgesetze für drüsenbildende Geschwülste finden durch R. Böhmig (9) ausführliche Bearbeitung unter Anlehnung an die entwicklungsmechanischen Gedanken zur Geschwulstlehre von E. Albrecht (2, 3), an die Theorien einer „synthetischen Morphologie“ des tierischen Körpers und seiner Entwicklung von M. Heidenhain (35) und die experimentellen Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung von H. Spemann (103). W. Hueck (40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47) hebt hervor, daß in der organoiden Betrachtungsweise das Bindegewebe völlig unabhängig von jeder kausalen Bindung betrachtet werden soll. Für die Bösartigkeit eines Karzinoms sei die bindegewebige Komponente der epithelialen gleichwertig. Also ließen sich „je nach Ausgestaltung des Bindegewebes“ Malignitätsstufen ableiten. Für die Morphologie der Geschwulstformen wählt W. Hueck folgende Bezeichnungen: „typisch — atypisch der Grad der Vergleichbarkeit des Ganzen mit dem Regelrechten; differenziert — undifferenziert der Grad der Ausgestaltung seiner einzelnen Teile im Vergleich zum erfahrungsgemäß Möglichen; reif — unreif der Grad des in Wirklichkeit vom Ganzen Erreichten.“ 1948 führt H. Lax (56, 57, 58, 59, 60, 61) diese organoide Betrachtungsweise weiter aus, indem er Richtung, Form und Art des Wachstums organoid erfaßt. Entsprechend dem reifen, mittelreifen und unreifen Wachstum des Epithels (J. Schottländer, F. Kermanner [101]) unterscheidet er im Bindegewebe eine reife, mittelreife und unreife Wachstumsart. An Hand von 40 Fällen, bei denen die Fünfjahresheilung übersehen werden konnte, zeigt H. Lax, daß die klinisch ungünstig verlaufenen Fälle — der Wachstumsart des Bindegewebes nach — tatsächlich unreifes Wachstum aufwiesen. Dabei steht das Faserbild, welches durch Silberimprägnation dargestellt wurde, im Vordergrund. Dagegen konnte H. Riehm (89) an 75 Fällen das Ergebnis der Untersuchungen von H. Lax nicht bestätigen. Bei den Probeexzisionen hätten sich an ein und demselben Präparat so unterschiedliche Bilder ergeben (nach dem, was H. Lax Wachstumsart nennt), daß eine Prognosestellung nicht möglich erscheint. Er vermißt den grundsätzlichen Unterschied der Gesamtbindegewebsreaktionen zwischen den geheilten und den tödlich verlaufenen Fällen. Zur Untersuchung stehen 173 Operationspräparate aus den Jahren von 1948 bis 1955 zur Verfügung: 114 Radikaloperationen nach Wertheim, 48 nach Schauta-Stoeckel

und 11 Totalexstirpationen. Die Fixation des Materials erfolgte in 5%iger, wässriger Formollösung. Nach dem Auswaschen der Formollösung wurde Gewebe für diese histologische Arbeit entnommen. Ließ der Tumor makroskopisch eine Begrenzung erkennen, so wurde der Schnitt derart gelegt, daß die vom Tumor befallene Kollumwand mit einbezogen wurde. War es jedoch nicht möglich, den Tumor mit bloßem Auge abgrenzen zu können, so wurde jeweils ein Schnitt durch den Krater bzw. den Tumor selbst und durch diejenige Muttermundslippe gelegt, die vom Karzinom vorwiegend befallen war. Das Gewebe wurde in Paraffin eingebettet, und die Schnitte etwa 8 bis 15 μ stark angefertigt. Gleiche Schnitte wurden sowohl mit Hämalaun-Eosin als auch mit der Silberimprägnationsmethode nach Bielschowski-Pap gefärbt.

Die Diagnosestellung der Wachstumsart bei unseren Fällen von Plattenepithelkarzinomen des Gebärmutterhalses erfolgte mittels der organoiden Betrachtungsweise nach dem Vorschlag von H. Lax (56) und führte zu folgender Gruppierung: Die karzinomatösen Zellverbände bieten im histologischen Präparat dann einen organoiden Aufbau, wenn die Karzinomzellen in abgeschlossenen, größeren Verbänden, wie in Nestern liegend, vorgefunden werden. Im Stroma findet man zahlreiche Fibroblasten und Fibrozyten. Ein dichtes Fasergeflecht reicht bis an die Krebsverbände heran und weist eine netzförmige Anordnung auf. Mitunter hüllen sogar mehrere zirkuläre Lagen von Silberfasern die Krebszapfen wie ein Korbgeflecht ein. Von dieser „reifen Wachstumsart“ unterscheidet sich eine „mittelreife Wachstumsart“ dadurch, daß sich im Stroma wenige Silberfasern finden, und die Krebszapfen an der Spitze das Silberfasergeflecht durchbrechen. Man sieht weniger Fibrozyten. Z. T. zeigen die Fibrozyten einen schmalen, spindelförmigen und chromatinreichen Kern. — Liegen endlich die Karzinomzellen in wurzelförmigen Strängen oder sogar einzeln dissiminiert, völlig regellos im Stroma, dann vermißt man auch jede Regelmäßigkeit in der Anordnung der Fasersubstanz des Stromas. Kollagene und argyrophile Fasern reichen häufig bis in die Karzinomstränge hinein und erscheinen dort wie abgebrochen. Vielfach bietet sich nur das Bild eines Trümmerfeldes der Fasern. Ein anderes Mal fehlen überhaupt die Fasern. Hier liegen die wenigen Fibrozyten mit geschrumpften Kernen in einer Interzellularsubstanz, die sich mit Eosin stärker rötlich anfärbt (Hyalinisierung). Diese „unreife Wachstumsart“ läßt sich mit keinem Gewebsbild aus der normalen Anatomie vergleichen. — Findet man in einem Präparat gleichzeitig „reife“ und „unreife“ Wachstumsart des Stromabindegewebes, so wird dies „Charakterwechsel“ in der Wachstumsart bezeichnet.

Aus unserem Material führen wir folgende Beispiele an:

Fall 1: Präp.-Nr. 4831/50 (Prot.-Nr. 40)

Histologisch: reife Wachstumsart. Arkadenförmig wachsendes, stellenweise zur Verhornung neigendes Plattenepithelkarzinom. Starke lymphozytäre Infiltration des Bindegewebes unmittelbar um die Krebszapfen. Überall typischer Gefäßverlauf. Dichtes Silberfasergeflecht. Fast lückenlose Umhüllung der Krebszapfen. Regionäre Lymphknoten frei von Karzinom.

Anatomisch: faustgroßer Uterus mit Adnexen, Scheidenmanschette und Parametrium. Tonnenförmige Auftreibung des Kollums. An der hinteren Muttermundslippe ein papillomatöser Tumor von 3 cm Durchmesser.

Klinisch: 38 Jahre. Radikaloperation nach Wertheim. Über 5 Jahre Überlebensdauer.



Abb. 1 Reife Wachstumsart

Karzinomkomplexe in abgeschlossenen größeren Verbänden

(Präp.-Nr. 4831/50) (Paraff., 10, Tibor Pap, Ok.: Lupe, Obj.: 9 ×, GG-Filter, 5 V, 1 Min.)

Fall 2: Präp.-Nr. 5330/51 (Prot.-Nr. 70)

Histologisch: mittelreife Wachstumsart. Arkadenförmig wachsendes, nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom, das stellenweise zentrale Nekrosen zeigt. In dem nur spärlichen Stromabindgewebe liegen die Fibrozyten dicht beieinander und haben schmale, spindelförmige Kerne. Nur stellenweise stärkere lymphozytäre Infiltration. Nur wenig Silberfasern, die aber die Krebszapfen meistens einhüllen. Nur vereinzelt Faserbruch. In den Lymphknoten beiderseits Sinuskatarrh, rechts einige Karzinommetastasen.

Anatomisch: faustgroßer Uterus mit Adnexen und Scheidenmanschette und Parametrium. An der hinteren Muttermundslippe ein papillomatöser Tumor, dessen infiltratives Wachstum in der hinteren Cervixwand bis zum inneren Muttermund reicht.

Klinisch: 46 Jahre. Radikaloperation nach Wertheim. Patientin starb nach einem Jahr und drei Monaten an einem Rezidiv.

Fall 3: Präp.-Nr. 6677/52 (Prot.-Nr. 132)

Histologisch: unreife Wachstumsart. Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom mit starker Zellpolymorphie. Über-

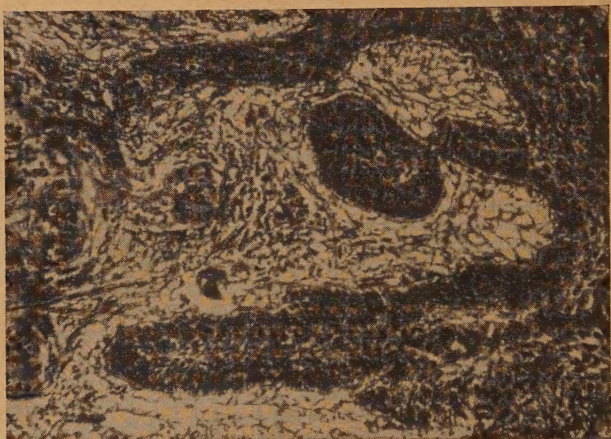


Abb. 2 Reife Wachstumsart

Dichtes Silberfasergeflecht bis an die Karzinomkomplexe

(Präp.-Nr. 4831/50) (Paraff., 10, Tibor Pap, Ok.: 10 ×, Obj.: 9 ×, GG-Filter, 5 V, 2 Min.)



Abb. 3 Reife Wachstumsart

Netzformig angeordnetes Silberfasergeflecht

(Präp.-Nr. 4831/50) (Paraff., 10, Tibor Pap, Ok.: 40 ×, Obj.: 9 ×, GG-Filter, 5 V, 3 Min.)

wiegend stranguläres Wachstum. Das spärliche Stromabindewebe ist stark lymphozytär infiltriert. Keine Faserbildung. Faserverdrängung und Faserbruch. Die regionären Lymphknoten sind frei von Karzinom.

Anatomisch: hühnereigroßer Uterus mit Adnexen, Scheidenschleimhaut und Parametrium. Pflaumengroßer Blumenkohl-tumor an der vorderen Muttermundslippe.

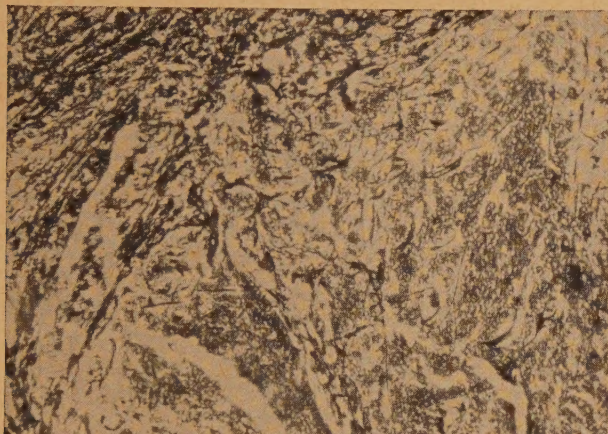


Abb. 4 Unreife Wachstumsart
Starker Faserbruch
(Präp.-Nr. 6677/52) (Paraff., 10, Tibor Pap, Ok.: Lupe, Obj.: 9 X,
GG-Filter, 5 V, 1 Min.)

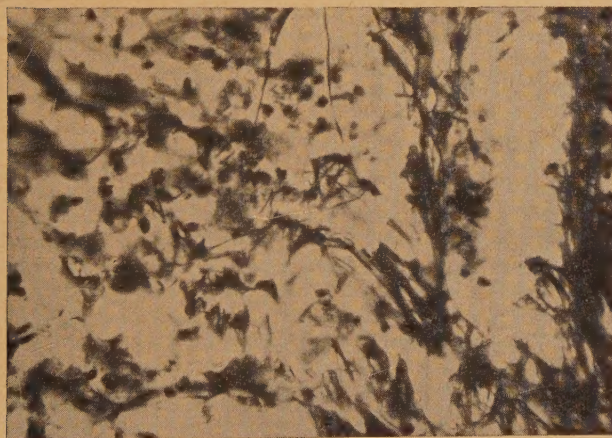


Abb. 5 Unreife Wachstumsart
Fasertrümmerfeld
(Präp.-Nr. 6677/52) (Paraff., 10, Tibor Pap, Ok.: 40 X, Obj.: 9 X,
GG-Filter, 5 V, 3 Min.)

Klinisch: 42 Jahre. Radikaloperation nach Wertheim. Patientin starb nach einem Jahr und zwei Monaten an einem Rezidiv.

Fall 4: Präp.-Nr. 6655/52 (Prot.-Nr. 146)

Histologisch: Charakterwechsel in der Wachstumsart. Arkadenförmig wachsendes, mittelreifes Plattenepithelkarzinom. Das Stromabindgewebe ist nur in unmittelbarer Umgebung des Krebszapfens stark lymphozytär infiltriert. Stellenweise Hyalinisierung. An manchen Stellen hüllt ein spärliches Silberfasergeflecht die Krebszapfen fast lückenlos ein, an anderen Stellen keinerlei Silberfasern, sondern Verdrängung der kollagenen Fasern und massenhaft Faserbruch. Lymphknotenmetastasen beiderseits.

Anatomisch: faustgroßer Uterus mit Adnexen, Scheidenmanschette und Parametrium. An der hinteren Muttermundlippe ein solider Tumor, der in der hinteren Cervixwand bis zum inneren Muttermund vordringt.

Klinisch: 45 Jahre. Radikaloperation nach Wertheim. Patientin starb nach einem Jahr und fünf Monaten an einem Rezidiv.

Für unser Material (173 Fälle) bietet sich folgendes Untersuchungsergebnis: In 34 Fällen (19,6%) wächst das Karzinom organoid („reife Wachstumsart“). Darunter konnte 12mal bei den Patientinnen der Krebs noch im frühen Stadium erkannt werden. Zweimal sind die regionären Lymphknoten von Krebsmetastasen befallen (klinisch: Gruppe II). Bei 29 Fällen (16,7%) wurde eine „mittelreife Wachstumsart“ diagnostiziert. Davon zeigen 17 Fälle im Stroma überwiegend praeexistente, kollagene Fasern und nur wenige Silberfasern. In weiteren 12 Beobachtungen gruppieren sich zwar wesentlich mehr Silberfasern um die Krebszapfen, aber sie werden an zahlreichen Stellen durch die Karzinomkomplexe gesprengt. 95 Fälle (55,0%) zeigen eine „unreife Wachstumsart“ des Karzinoms. Im Stroma kommt es in 50 Präparaten zu völligem Faserbruch und Faserdissoziation. In 9 Fällen findet man zwar nur vereinzelt Faserbruch, aber die Krebszellen brechen dissiminiert in den Gewebsspalten in die Tiefe vor. In 33 Beobachtungen sind außer den grob- und mittelgrobkalibrigen (kollagene) Fasern auch zahlreiche feinkalibrige Silberfasern zerstört. Dreimal ist die Portio von einem Karzinom kleinen Ausmaßes befallen. — In einem einzigen Schnitt findet man mitunter (15 Fälle = 8,7%) gleichzeitig reife und unreife Wachstumsart („Charakterwechsel“). Beide Arten kann man nicht selten so dicht beieinander beobachten, daß sie in einem einzigen Blickfeld des Mikroskopes liegen. Manchmal findet man das Karzinom in reifer Wachstumsart mehr in den Randzonen und massenhaft Faserbruch im Zentrum des Gewächses. Oder das Stroma bietet zahlreiche Silberfasern in organoider Strukturierung (reife Wachstumsart), aber an der Geschwulstgrenze kommt es doch zu völliger Faserdissoziation.

Die Anordnung der Bindegewebszellen untereinander und ihre Lagebeziehung zu den Karzinomverbänden zeigen größere Unterschiede. Am häufigsten sind die Fibrozyten durch stärkere zellige Infiltration auseinandergedrängt. Bei der Silberimprägnation erinnert hier die Faserstruktur oftmals an das Faserwerk in der Milz. In anderen Fällen liegen die Fibrozyten zunächst dicht in mehreren Zellagen um die Krebszapfen und erscheinen dann erst in der weiteren Umgebung durch die zellige Infiltration auseinandergedrängt. Wiederum in anderen Fällen liegen im Stroma zahlreiche kleine Gefäße, eine mäßig starke Zellinfiltration und zwischen den Fibrozyten stellenweise eine in der Hämalaun-Eosin-Färbung farblose Interzellulärsubstanz. Es läßt sich kein Zusammenhang dieser morphologischen Unterschiede in der Anordnung der Bindegewebszellen mit den drei Wachstumsarten auffinden. Nur beim unreifen Wachstum findet man meistens die Fibrozyten dicht beieinander liegen und zwischen ihnen eine stärker rötlich anfärbbare Interzellulärsubstanz. In wenigen Fällen bieten sich alle aufgezählten Möglichkeiten in einem Blickfeld unter dem Mikroskop dar. In 9% der Fälle bestand im Bindegewebe keine wesentliche Infiltration von weißen Blutzellen um die vordringenden Krebszapfen. Dagegen stellte sich in 48% der Fälle eine starke, und in 43% eine mäßig starke Zellinfiltration dar. Reife, mittelreife und unreife Wachstumsart treten unabhängig von der Dichte und von der Art der zelligen Infiltration auf (polymorphkernige, lymphozytäre, plasmazelluläre, eosinophile). Es ließ sich ebenfalls keine regelmäßige Beziehung zwischen dem Reifegrad des Plattenepithels und der Wachstumsart nachweisen. Zwei Fälle mit verhornendem Plattenepithelkarzinom bieten jedoch eine ganz besonders organoide Struktur der Faseranordnung, also reife Wachstumsart. Da die verhornenden Plattenepithelkarzinome nicht häufig vorkommen, sind auch die meisten Gebärmutterhalskrebsse mit reifer Wachstumsart nicht verhornende Plattenepithelkarzinome. In drei Fällen wurde ein auffallend kleinzelliges, nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom in unreifer Wachstumsart gefunden.

Hinsichtlich der Ausdehnung des Karzinoms ist zu verzeichnen, daß bei reifer Wachstumsart das Karzinom in 23 Fällen auf den Uterus beschränkt bleibt. Neunmal greift es auf die Scheidenmanschette über. In 2 Fällen sind die regionären Lymphknoten von Karzinommetastasen befallen. Bei mittelreifer Wachstumsart wird die Scheidenmanschette fünfmal und die regionären Lymphknoten dreimal mit ergriffen. In 17 Fällen der unreifen Wachstumsart setzt sich der Krebs auf der Scheidenmanschette fort. In weiteren 16 finden sich Karzinommetastasen in den regionären Lymphknoten bzw. im Parametrium. Dreimal dringt der Krebs auch ins corpus uteri vor. Bei den Fällen mit Charakterwechsel zeigen je

zwei Fälle Ausdehnung des Krebses auf die Scheidenmanschette, Metastasen in den regionären Lymphknoten und das Überschreiten des inneren Muttermundes in den Gebärmutterkörper. 12 Karzinome sind kleinen Ausmaßes in reifer Wachstumsart und drei weitere in unreifer Wachstumsart. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß die Ausdehnung des Kollumkarzinoms (klinisch: Gruppeneinteilung) unabhängig von der Wachstumsart erfolgt. In 20 Fällen von 114 Radikaloperationen nach Wertheim (17,6 %) sind die regionären Lymphknoten von Krebsmetastasen befallen. Davon zeigen zwei Fälle reife Wachstumsart, 4 Fälle mittelreife Wachstumsart, 12 Fälle unreife Wachstumsart und ein Fall Charakterwechsel. In neun Fällen mit histologisch nachgewiesenen Metastasen im Parametrium (Operation nach Schauta-Stoeckel) weisen ein Fall mittelreife, und acht Fälle unreife Wachstumsart auf.

Die Ermittlungen der Geschwulstberatungsstelle unserer Klinik ergeben, daß von insgesamt 82 Fällen, die in der Zeit vom 1. 1. 1948 bis zum 1. 8. 1951 wegen eines Gebärmutterhalskarzinoms im Hause operiert worden sind, 46 Patientinnen 5 Jahre nach der Operation rezidivfrei blieben, dagegen in demselben Zeitabschnitt 29 Patientinnen am Rezidiv verstorben waren. In 7 Fällen blieben die Ermittlungsbemühungen über den weiteren Verlauf ergebnislos. Von 119 bis zum 1. 8. 1953 an Gebärmutterhalskrebs operierten Fällen erwiesen sich 74 Patientinnen drei Jahre nach der Operation rezidivfrei, während 38 Patientinnen am Rezidiv verstorben waren, von weiteren 7 Fällen konnte ebenfalls keine dreijährige Beobachtungszeit ermittelt werden. Von den 46 Fällen, die 5 Jahre nach der Operation rezidivfrei blieben, weisen bei der histologischen Durchmusterung der Operationspräparate 13 Fälle reife, 5 Fälle mittelreife, 23 Fälle unreife Wachstumsart und 5 Fälle Charakterwechsel auf. Von den 29 Fällen, die im Laufe von 5 Jahren nach der Operation an einem Rezidiv verstorben waren, verteilen sich die histologischen Beurteilungen folgendermaßen: 1 Fall reife, 6 Fälle mittelreife, 20 Fälle unreife Wachstumsart und 2 Fälle Charakterwechsel. Die 74 Beobachtungen, die drei Jahre nach der Operation rezidivfrei blieben, zeigen 19 Fälle mit reifer, 11 Fälle mit mittelreifer, 38 Fälle mit unreifer Wachstumsart und 6 Fälle mit Charakterwechsel, während die in diesem Zeitabschnitt am Rezidiv verstorbenen 38 Fälle sich in 1 Fall reife, 6 Fälle mittelreife, 27 Fälle unreife Wachstumsart und 4 Fälle Charakterwechsel aufteilen. Von den 75 Fällen mit fünfjähriger Beobachtungszeit nach der Operation blieben 61 % (46 Fälle) in diesem Zeitraum rezidivfrei. Die Aufteilung der rezidivfreien und am Rezidiv verstorbenen Fälle innerhalb der Wachstumsarten ergibt: 14 Fälle reife Wachstumsart, davon 1 Fall verstorben (7 %); 11 Fälle mittelreife Wachstumsart, davon 6 Fälle verstorben (55 %); 43 Fälle un-

reife Wachstumsart, davon 20 Fälle verstorben (47 %); 7 Fälle Charakterwechsel, davon 2 Fälle verstorben (29 %). Die Aufteilung der insgesamt 112 Fälle mit dreijähriger Beobachtungszeit nach der Operation in rezidivfrei und am Rezidiv verstorbene Fälle ergibt: 20 Fälle reife Wachstumsart, davon 1 Fall verstorben (5 %); 17 Fälle mittelreife Wachstumsart, davon 6 Fälle verstorben (35 %); 65 Fälle unreife Wachstumsart, davon 27 Fälle verstorben (41 %); 10 Fälle Charakterwechsel, davon 4 Fälle verstorben (40 %). Es zeigt sich also, daß unter den Fällen von Kollumkarzinom in reifer Wachstumsart häufiger eine fünfjährige bzw. dreijährige rezidivfreie Zeit nach der Operation erreicht wird als vergleichsweise bei den Fällen der anderen unreiferen Wachstumsarten. Daraus ergibt sich, den Versuch einer Prognosestellung nur in den Fällen mit der histologischen Beurteilung „reife Wachstumsart“ zu unternehmen. Die Prognose für das Kollumkarzinom in reifer Wachstumsart erscheint demnach günstiger.

Die Beobachtung, daß die histologische Durchmusterung unserer Fälle von Kollumkarzinom verschiedene Wachstumsarten zeigen, verweist auf eine Abhängigkeit der Bindegewebsreaktionen vom Epithelwachstum. Oder hat auch das Bindegewebe einen formbestimmenden Einfluß auf die karzinomatösen Zellverbände? Ist dieser gegenseitig formbestimmende Einfluß beider Gewebe eines Karzinoms — des Epithels und des Bindegewebes — auch abhängig von der Wachstumsgeschwindigkeit einer oder beider Gewebe? Ohne diese Fragen der allgemeinen Pathologie des Karzinoms an Hand unserer Untersuchungsbefunde erörtern zu können, vergleichen wir bei unserem Material die histologischen Untersuchungsergebnisse mit den Ermittlungen über eine fünfjährige Überlebensdauer nach der Operation. Die Beurteilung der Wachstumsart bereitet aber in zahlreichen Fällen insofern Schwierigkeiten, als die Wachstumsarten fließend ineinander übergehen. Nur diejenigen Fälle wurden mit Charakterwechsel in der Wachstumsart bezeichnet, die oft schon in einem einzigen Blickfeld des Mikroskopes reife und unreife Wachstumsart zugleich aufwiesen. Für die Wachstumsart ist das Gesamtbild entscheidend. Die Einteilung der Befunde in verschiedene Wachstumsarten kann also nur mit Einschränkung Anwendung finden, denn bei jedem Krebs in reifer Wachstumsart gibt es natürlich auch Stellen mit Faserdissoziation und vielleicht hier und dort auch einmal Faserbruch. Es wäre ja keine bösartige Geschwulst, würden die karzinomatösen Zellverbände vor den Schranken des Bindegewebes Halt machen. Es ist daher notwendig, nicht nur einen Ausschnitt aus der Geschwulst, wie z. B. das Material einer Probeexzision, histologisch aufzuarbeiten, sondern mittels mehrerer Schnitte das gesamte Kollum oder mindestens die vom Karzinom befallene Wand zu erfassen. Rund 20 % unse-

rer Fälle sind Karzinome in reifer Wachstumsart. Es fällt auf, daß sich unter ihnen vorzugsweise Karzinome kleinen Ausmaßes befinden. Der Annahme, daß das Karzinom erst mit größerer Ausdehnung von reifer in unreife Wachstumsart übergehen würde, wird durch folgende Fälle widersprochen: In drei Fällen finden wir auch bei Karzinomen sehr kleinen Ausmaßes schon völligen Faserbruch und Faserdissoziation und in 11 Beobachtungen ist das Karzinom in reifer Wachstumsart in das Nachbargewebe weiter vorgedrungen. Unter den Gebärmutterhalskrebsen kleinen Ausmaßes befinden sich in unserem Material zwei Fälle, in denen trotz der geringen Ausdehnung des Karzinoms Faserdissoziation und Faserbruch nachgewiesen werden können (unreife Wachstumsart). Bei der einen Patientin ermittelten wir jetzt eine dreijährige rezidivfreie Beobachtungszeit, während die andere Patientin schon innerhalb des ersten Jahres nach der Operation an einem Rezidiv verstorben ist. Dagegen blieben alle Patientinnen, bei denen das Karzinom in reifer Wachstumsart das Kollum überschritten hatte, bis heute rezidivfrei (4 Fälle 5 Jahre und 2 Fälle über 3 Jahre). Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß der Gebärmutterhalskrebs in reifer Wachstumsart auch bei Ausdehnung über das Kollum hinaus prognostisch günstig erscheint, während dagegen Karzinome in unreifer Wachstumsart, auch als Karzinom kleinen Ausmaßes als bösartiger zu beurteilen sind. Es ist zu hoffen, daß weitere Untersucher die Erfahrung und die notwendige Kenntnis über das individuelle Gepräge des Kollumkarzinoms bereichern, wenn man sich auch mit E. Müller (73) sagen muß: „Das Individuelle eines jeden einzelnen Krankheitsbildes und das Veränderliche jedes einzelnen Krankheitsablaufes lassen eine erschöpfende Systematisierung in der Deutung histologischer Befunde nicht zu.“

Literatur

1. Albanese, A., Zbl. Gynäk. **54**, 2574 (1930). — 2. Albrecht, E., Frank. Z. f. Path. **1**, 221 und 377 (1907). — 3. Albrecht, E., Verh. d. dtsh. Path. Gessch. **8. Tagg.** 89 (1904), **9. Tagg.** 154 (1905). — 4. v. Bartkiewicz, B. Z. f. Krebsforsch. **17**, 120 (1920). — 5. Bierich, R., Virch. Arch. **239**, 1 (1922). — 6. Bierich, R., Klin. Wschr. **1**, 2273 (1922). — 7. Billroth, Th., Virch. Arch. **18**, 51 (1860). — 8. Böhm und Zweifel, E., Zbl. Gynäk. **50**, 30 (1926). — 9. Böhmig, R., Form- u. Wachstumsgesetze drüsenbildender Karzinome, Thieme/Stuttgart, 1950. — 10. Böhmig, R., Beitr. path. Anat. **83**, 333 (1929). — 11. Boll, F., Das Prinzip des Wachstums, Berlin, 1876. — 12. Borst, M., Die Lehre von den Geschwülsten, Wiesbaden 1902. — 13. Boyd, W., J. amer. med. Assoc. **105**, 1520 (1935). — 14. Brüda, B., Klin. Wschr. **7**, 27 (1928). — 15. Caffier, F., Zbl. Gynäk. **58**, 44 (1934). — 16. Mac Carty, W., Anal. of clin. Med. **2**, 244 (1924). — 17. Classen, A., Virch. Arch. **50**, 56 (1870). — 18. Doljanski, L. und Roulet, F., Virch. Arch. **292**, 256 (1934). — 19. Drescher, H., Gb. u. Fhk. **9**, 908 (1949). — 20. Da Fano, C., Z. f. Immunitätsf. u. Exper. **5**, (1910). — 21. Feldbausch, F., Virch. Arch. **161**, 1 (1900). — 22. Feldweg, P., Z. Gb. u. Gyn. **111**, 1 (1935). — 23. Fischer, A., Z. f. Krebsf. **26**, 228 (1927). — 24. Fischer, W., Beitr. path. Anat. **55**, 1 (1923). — 25. v. Franque, O., Veit-Stoeckel, Handb. d. Gynäk. **VI**, 1

(1930). — 26. Ganse, R., Zbl. Gyn. **74**, 749 (1952). — 27. Goecke, H., Arch. Gyn. **176**, 407 (1948). — 28. Graffi, A. und Puhr, L., Arch. f. Geschw.forsch. **2**, 1 (1949). — 29. Graffi, A., Z. f. Krebsforsch. **54**, 360 (1944). — 30. Grenough, R., J. of Cancer Research **9**, 453 (1925). — 31. v. Haller, C., Hel. chir. Acta **1952**, 19/2 (164). — 32. v. Haller, C., Med. Klinik **46**, 893 (1951). — 33. Hamperl, H., Graffi, A. und Langer, E., Zbl. f. Krebsforsch. **53**, 133 (1943). — 34. v. Hansemann, D., Die mikroskopische Diagnose bösartiger Geschwülste, Berlin, 1902. — 35. Heidenhain, M., Formen und Kräfte der lebendigen Natur, Berlin, 1923. — 36. Henke, F. u. Lubarsch, O., Handbuch d. speziellen path. Anat. und Histologie, Berlin, 1930. — 37. Hinselmann, H., Zbl. Gyn. **64**, 1811 (1940). — 38. Hinselmann, H., Z. f. Gb. u. Gyn. **97**, 469 (1930). — 39. Hueck, W., Virch. Arch. **275**, 278 (1929). — 40. Hueck, W., Zbl. Gyn. **69**, 1355 (1947). — 41. Hueck, W., Virch. Arch. **321**, 458 (1952). — 42. Hueck, W., Zbl. Gyn. **75**, 474 (1951). — 43. Hueck, W., Virch. Arch. **314**, 137 (1946). — 44. Hueck, W., Arch. klin. Chir. **202**, 382 (1941). — 45. Hueck, W., Morphol. Pathol., Leipzig, 1948. — 46. Hueck, W., Beitr. path. Anat. **66**, 330 (1920). — 47. Hueck, W. and Schober, R., Arch. De. Vecchl. Anat. patol. **1952**, 18/1. — 48. Huzella, T., Virch. Arch. **287**, 491 (1932). — 49. Kahlstorf, A., Z. f. Krebsforsch. **26**, 420 (1927). — 50. Kappis, M., Münch. Med. Wschr. **54**, 881 (1907). — 51. Kawamishi, G., Jap. J. Obstetr. **17**, 446 (1934). — 52. Katzenstein, M. und Knake, E., Z. f. Krebsforsch. **33**, 378 (1931). — 53. Konjetzny, G., Münch. Med. Wschr. **65**, 292 (1918). — 54. Lahm, W., Zbl. f. Gyn. **51**, 669 (1927). — 55. Lahm, W., Zbl. Gyn. **46**, 1218 (1922). — 56. Lax, H., Zbl. Gyn. **72**, 284 (1950). — 57. Lax, H., Zbl. Gyn. **73**, 1560 (1951). — 58. Lax, H., Zbl. Gyn. **70**, 855 (1948). — 59. Lax, H., Zbl. Gyn. **73**, 537 (1951). — 60. Lax, H., Arch. F. Geschwulstf. **3**, 99 (1951). — 61. Lax, H., Arch. Gyn. **185**, 415 (1955). — 62. Liegner, B., Zbl. Gyn. **50**, 2485 (1926). — 63. Liegner, B., Monatsschr. f. Gb. u. Gyn. **38**, 363 (1913). — 64. Lubarsch, O., Klin. Wschr. **1**, 1081 (1922). — 65. Mallory, F., The Principles of Pathologic Histology, London, 1914. — 66. Maximow, A., Virch. Arch. **256**, 813 (1925). — 67. v. Mikulicz-Radecki, Münch. Med. Wschr. **1939**, 1108. — 68. v. Mikulicz-Radecki, F., Arch. Gyn. **173**, 56 (1942). — 69. v. Mikulicz-Radecki, F., Med. Klinik **47**, 147 (1952). — 70. v. Mikulicz-Radecki, F., Münch. Med. Wschr. **94**, 1873 (1952). — 71. v. Mikulicz-Radecki, F., Zbl. Gyn. **76**, 1823 (1954). — 72. Mitsuda, T., Virch. Arch. **242**, 310 (1922). — 73. Müller, E., Ärztl. Wschr. **10**, 957 (1955). — 74. Müller, W., Arch. klin. Chir. **118**, 830 (1921). — 75. Murphy, J., J. of exp. med. **33**, 299 (1921). — 76. Murphy, J., J. of exp. med. **29**, 31 (1919). — 77. Noesske, H., Dtsch. Z. f. Chir. **55**, 211 (1900). — 78. Opitz, E., Klin. Wschr. **2**, 2232 (1923). — 79. Oser, E., Z. f. exp. Pathol. u. Therapie **12**, 295 (1913). — 80. Pavlovsky, A. und Widakovich, V., Semana méd. Jg. **33**, 1249 (1926). — 81. Przewoski, E., Zbl. Path. **7**, 177 (1896). — 82. Peraecchia, C., Z. f. Krebsf. **26**, 42 (1927). — 83. Powell, L., J. of Cancer research **7**, 371 (1922). — 84. Puhr, L., Magy. cerv. Arch. **36**, 163. — 85. Ribbert, H., Das Karzinom des Menschen, Bonn 1911. — 86. Ribbert, H., Virch. Arch. **135**, 433 (1894). — 87. Ribbert, H., Dtsch. med. Wschr. **1895**, 9. — 88. Ribbert, H., Dtsch. med. Wschr. **1906**, 1693. — 89. Riehm, H., Arch. Gyn. **183**, 503 (1953). — 90. Rindfleisch, W., Lehrb. d. path. Geschwülste, Leipzig, 1878. — 91. Rössle, R., Dtsch. med. Wschr. **75**, 7 (1950). — 92. Rössle, R., Stufen der Malignität, Berlin, 1950. — 93. Roussy, G., Rev. de Chir. **60**, 499 (1922). — 94. Roussy, G., Bull. Assoc. franc. Etude Canc. **11**, 431, 586 (1922). — 95. Roussy, G., Bull. Assoc. franc. Etude Canc. **14**, 437 (1925). — 96. Roussy, G., C. v. Congre. Canc. Strasbourg **2**, 131 (1923). — 97. Scarpitti, C., Ann. Obstetr. **54**, 661 (1932). — 98. Scipiadès, E., Arch. Gyn. **162**, 425 (1936). — 99. Schober, R., Z. f. Krebsf. **58**, 36 (1951). — 100. Schoch, E., Zbl. Gyn. **50**, 2895 (1926). — 101. Schottländer, J., und Kermauner, F., Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms, Berlin 1912. — 102. Schuster, C., Inaug. Diss. 1930/Breslau. — 103. Spemann, H., Naturwissenschaften **15**, 946 (1927). — 104. v. Ska-

mnakis, S., Zbl. Gyn. **61**, 1792 (1937). — 105. Stähli, G., Z. f. Krebsf. **50**, 99 (1939). — 106. Steyskal, K., Wien. Klin. Wschr. **35**, 761 (1922). — 107. Theilhaber, A., Wien. Klin. Wschr. **27**, 206 (1914). — 108. Thiersch, K., Der Epithelkrebs, Leipzig, 1865. — 109. Toyoshima, J., Jap. J. Obstetr. **15**, 203 (1932). — 110. Toyoshima, J., Jap. J. Obstetr. **6**, 538 (1933). — 111. Vorlaender, K., Dtsch. Med. Wschr. **49**, 910 (1923). — 112. Waldeyer, W., Virch. Arch. **41**, 470 (1867). — 113. Waljaschkow, K., Virch. Arch. **187**, 286 (1907). — 114. Wohlwill, F., Arqu. Pat. **8**, 66 (1936).

Anschr. d. Verf.: Berlin-Schlachtensee, Marinesteig 8.

Lebenslauf

Am 29. August 1926 wurde ich als Sohn des Generaldirektors Dr. Willy Müller-Wieland und seiner Ehefrau Else, geborene Maaß, in Berlin geboren.

Ich besuchte die Oberschule für Jungen in Berlin-Wannsee. 1943 wurde ich zur Wehrmacht eingezogen. Im April 1945 geriet ich in russische Gefangenschaft. Als Kriegsgefangener arbeitete ich in Kohlengruben unter Tage in Polen. Nach meiner Entlassung im Dezember 1949 erhielt ich 1951 in der Shadow-Schule in Berlin-Zehlendorf das Zeugnis der Reife.

Mit dem Sommersemester 1951 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Dort legte ich 1953 die ärztliche Vorprüfung und im August 1956 die ärztliche Prüfung ab.

Seit 1954 bin ich verheiratet. Ich habe einen Sohn.

